### (19日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

## ⑩公開特許公報 (A)

昭54-48729

⑤Int. Cl.²C 07 C 101/04C 07 C 99/00 //

C 07 B 19/00

②特

識別記号 〇日本分類 16 C 64

庁内整理番号 7330---4H ❸公開 昭和54年(1979) 4 月17日

7330---4H 7330---4H

発明の数

6347-4H

審査請求 未請求

(全 7 頁)

⊗光学的に活性な場合により置換された2-ア
ミノー2-フェニル酢酸の製造方法

願 昭53—104478

②出 願 昭53(1978) 8 月29日

優先権主張 ②1977年 8 月30日③西ドイツ (DE)のP2738934.0

⑦発 明 者 ホルスト・シュマント ドイツ連邦共和国バート・ネン ドルフ・リーペネル・ストラー セ17 の発明 者 ウオルフガング・ダンネンベル
ク

ドイツ連邦共和国ウンストルフ ・デュエンドルフエル・ウエー ク20

⑪出 願 人 リーデル・デ・ヘーン・アクチエンゲゼルシヤフトドイツ連邦共和国ゼールツエ・ウンストルフエル・ストラーセイク

⑩代 理 人 弁理士 江崎光好 外1名

لفن ا

明 硼

1. 発卵の名析 光学的に活性な場合により置換された2-アミノ-2-フェニ

ル酢酸の製造方法

2 将許確求の範囲

1. 一般式

 $\begin{array}{c|c}
R_0 & & CH-CN \\
R_0 & & MH_0
\end{array}$ 

で表わされる DL-2 - アミノ・2 - フェニル アセトニトリルを少くとも 1 値の炭素数 1 - 5 個のアルカノール及び/又は少くとも 1 種のカルボニル化合物の存在下 0 ~ 5 0 で 応 と 反応でほぼ当モル量の L (+) - 酒石酸と 反応 で は、不整変換のために慢拌下 2 ~ 1 2 0 時間を せ この 温度に保 ち、結晶化した変換生成物を ナ この 温度に保 ち、結晶化した変換生成 か を 光

هوين

学的に活性な2-アミノ-2-フェニル酢 展を分野することを特徴とする、上配の DL-アミノフェニルアセトニトリルをL-酒石酸で不整変換させることによる一般式

(式中、凡,凡及び凡は上配と同一の意味を 有する。)

で示される光学的に活性な場合により置換された 2 - アミノ - 2 - フェニル酢酸の製造方法。

- 3 DL-2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-アセトニトリルからD(-)-2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル) 酢酸を 製造する、等許請求の範囲第1項記載の方法。

4. アルカノールとして、ノールを用いる、 特許請求の範囲第1項、第2項又は第3項記 載の方法。

أول

- 5 エタノールとメテルエチルケトンの混合物を用いる、特許請求の範囲第1項、第2項又は第3項記載の方法。
- 4 アルカノール及び/又はカルボニル化合物を芳香族炭化水素、ハロゲン化脂肪族炭化水素、エステル及びエーテルから成る群から選択される化合物と混合する、特許請求の範囲第1項、第2項又は第5項配載の方法。
- 7. 反応のため一般式(II)のDL-2-アミノー2-フェニルアセトニトリル1モル当り G.2-1 とのアルカノール及び/又はカルポニル化合物又はこれを含有する溶媒混合物を用いる、特許請求の範囲第1項、第2項、第5項又は第6項記載の方法。
- 8 Q 4 Q 5 ℓ のアルカノール及び/又はカルポニル化合物又はこれを含有する溶媒混合物を用いる、特許請求の範囲第 7 項配載の方

法。

9. 20%塩酸中で加水分解を行なり、特許請求の範囲第1項、第2項又は第3項記載の方法。

التوزي

### 3.発明の詳細な説明

本発明は、 DL- アミノフェニルアセトニトリルを L (+) - 暦石酸で不整変換することによる、 光学的に活性な場合により置換された 2 - アミノ-2-フェニル酢酸の製造方法に関する。

本発明の方法により下記一般式(I)の光学的 に活性な化合物(C-フェニルグリシン)が得 5れる。



(式中、凡,凡及び凡は、水素、ハログン、水 増基、アルキル等、アシル基又はアルコキ シ基であつて、同一又は異かつていても良 い。)

この種の光学的に活性な化合物は、既に公知であつて、半合成 B - ラクタム系抗生物質、例えばアンビシリンを製造するための重要な出発物質となる。

これらの化合物、特に光学的に活性な2-ブミノ-2-フェニル酢酸(フェニルグリシン)を製造するかめに下記の如き種々の方法が提案されている。

### 1. 直接光学分割法

フェニルグリシンはペタインとして反応するので、光学分割するための前提条件として 光学的に活性な化合物を用いて DL-フェニル グリシンのアミノ塔又は破基を介して塩を形



成せしめる試みがかされている。しかしかが ち、アミノ葉での境形成は、光学的に活性か 職めて強い製、例えばカンフアー・10-ス ルホン酸の場合にのみ可能であつて、この反 応における DL-フエニルグリシンを考集にし 九D(一)-フエニルグリシンの収率は41% であつた(特開昭 51-95036号公報移 眼)。更に対すしくないL(+)-ステレオマ ーが苛酷な条件下にラセミ化される。

更にアミノ基を到えばN-アセチル資物によりプロックし、光学的に活性な塩基を用いて塩を形成させることも試みられているが、この方法ではDL-フェニルグリシンを基準とするD(-)-フェニルグリシンの収率がわずか16%であり、又、光学的に活性な塩素が高であるという欠点を有する(チェコスロバキア特許121645号明細書及びケミカルアプストラクッ68巻22254日(1968年) 26間)。

更に復務液にエナンチオマーを加え、次い

2

特別昭54 48729(3) テルの光学活性な渡への変換事は、40~60

米国特許 3 9 7 6 6 8 0 号明湖彰は、光学 的に活性な酸を用いてα-アミノ酢酸のエナ ンチオマーのエステルを塩の形で製造する方 法に関し、との方法においては上記のα-ア ミノ谷の反対エナンチオマー(entgegengesetsten Enantiomeren) のエステルが光学的 に活性な酸及びアルデヒド又はケトンととも に反応され、これにより所望のエナンチオマ ーのエステルが上記の塩の形で分離される。 とのよりに DL-エステルは、 L (+) - 酒石酸 の存在下に溶媒としてのペンズアルデヒド又 はアセトン及びエタノール又はメタノールと ともに反応され、D-フエニルグリシンエス テルがヘミメートレート塩として得られる。 得られた収率は、場合により90%以上であ り、後続のエステル加水分解工程でも河豚に 90%の収率が得られている。

しかしながら、上配の2つの方法において

で是択的に結晶化させることにより光学的に 活性なフェニルグリシンを調製する試みもな されているが、その効果が弱いためパッチで 操作することができず、連続操作が必要であ り、連続操作となれば調整用計調機器を備え た高価な装置が必要となる(米国特許393 3902号明細書谷照)。

2 フェニルグリシンエステルの光学分割及び これに続くエステル 加水分解を用いる方法

الود.

は、加水分解においてエステルラセミ化の危 液があることを留意する必要があり、又、エ ステル化及びエステル加水分解は、出発物質 として台成されたDL-C-フェニルグリシン を用いる余分な反応であり、この反応により 収率のロスが起る。

3 2 - アミノ - 2 - フェニルアセトニトリルの光学分割及びこれに続くニトリルの加水分解

L (+) - 内石酸を用いる DL- 2 - アミノー
2 - フェニルアセトニトリルのラセミ分割は、
1 9 3 2 年以来知られている。 H. Reihlen ら
は、2 - アミノー 2 - フェニル酢酸の誘導体
の立体配置に関して一連の研究を行なつてお
り、ジアステレオマーの D (+) - 2 - アミノ
- 2 - フェニルアセトニトリル - L (+) - ハ
イドロゲンタートレートをメタノールから分
値させたが、この塩は、 (σ) D=+411 (Q 0)
の比旋光度を有していた。

**蒸発機能により母放は赤色で粘稠になつた。** 

添加された機より、ラセミ化ニトリルを基準 にして理論値の 3 2 % の収率が得られた ( Liebigs Ann. d. Chemie, <u>534</u> (1938), 247 参照)。

D. G. Neileon 及び D. F. Ewing は、 1 9 6 6年に上記の研究を発展させ、 B. Reihen の論文に記載のアミノニトリルを分割し、 D - アミノニトリル - L (+) - ハイドログンタートレートの比旋光波 (a) Dが + 45.4°(c=1.9:B0) であることを発表したが、 収率に関する記載は皆無である。 又、著者は、 塩をメタノールから結晶化させる場合により後続の分解が起ることを確認している(J. Ohem. Boc. C (1946) 5 9 5 頁)。

又、ヘンガリー特許 1 5 4 4 1 0 号明細書によれば、 L (+) - 酒石酸と補足量のメタノールを用いる古典的ストレフカー反応のペンゼン抽出物より、理論値の 3 0 % の租ヘイドロゲンタートレート [ (a) p= +41-43°(c= 3; Bo) ] が得られ、又ペンゼン/メタノー

ルから結晶化させるとととより、ペンズアルデヒドを基準にして理論値の約18%の精製物((σ)D=+44\*(σ=5; Ω))が得られること及びこの塩を沸騰している20%塩酸中で加水分解するとD(-)- σ-フェニルグリンンが遊離することが記載されている。

・ 英国特許 1 3 8 2 6 8 7 号明細 専にけ、 炭素 数 2 ~ 8 のアルカン酸の存在下ラセミ化 2 ・ ブミノ・ 2 ・ フェニルアセトニトリルを 光学的に活性な 薦石酸と反応させ、 上述のアセトニトリルのエナンチオマーの 酒石 設 塩を得る方法が増示されている。

更に英国特許 1 3 8 8 3 4 1 号明 部 客 より、 ニトリルを加水分解する後続の工程は公知で あり、この方法によれば D (~) ~ 2 - アミノ - 2 - ( P - ヒドロキシフエニル ) アモトニ トリル・ L (+) - ヘミタートレートが酸性加 水分解処理に付され、対応するアミノ酢酸が 得られている。

上述のドイツ公開第2227011号公報

特別 町54-48729(4) 及び 英国 特許 第 1 3 8 2 6 8 7 号明 細 書 の 方 法は、 適当 な助 剤 により ジアステレオマー対 を 1 種の ジアステレオマー 塩に 転 化 さ せ る 点 で 塩の 分 別 結晶 を 経 て 進行 す る 他 の 方 法 と 異 なる。

同時にラセミ化と分割を行ない光学的に活性なアイソマーを得るこの方法は、2次の不整変換と呼ばれている(LL Turner, Quart. Rev. 1947/1,299 頁以下お照)。

上述の従来方法の欠点は、収率が低いこと、 復めて高価な助剤を用いることであつて、こ の助剤のあるものは、不快を臭を有するため、 使用に際して極めてやつかいである。

本発明の目的は、安価で容易に取り扱いが可能な補助化学物質を使用し、簡単な反応方法により、高い最終収率を挙げることができる、光学的に活性な2 - アミノフェニル酢酸の製造方法を確立することにある。

本発明者らは、上記の目的を達成するため種 \*検討の結果、驚くべきことに、アルカノール

المنتشد.

及び/又はケトンが DL- ナミノフェニルアセトニトリル・ハイドログンタートレート塩の不整 変換反応を促進することを見い出した。

このことは、メタノール中で塩のジアステレオマーを分離するという上述の従来方法においては、かなりの分解が観察されていることを考慮した時に驚くべきことである。

上述の本発明の目的は、

一般式

(式中、凡,凡 及び凡 は、水泉、ハロゲン、水澄葱、アルキル苺、アシル蓋又はアルコキシ苺であつて、同一又は異なつていても良い。)

で表わされる DL-2 - アミノ-2 - フェニルア セトニトリルを少くとも 1 種の炭素数 1 - 5 個 のアルカノール及び/又は少くとも 1 種のカル ポニル化合物の存在下 0 ~ 5 0 での 個度で任何

当モル最の L (+) - 酒石酸と反応させ、不整変換のために攪拌下 2 ~ 1 2 0 時間上配の温度に保ち、結晶化した変染生成物を分離し、酸処理により加水分解し、生じた光学的に活性な 2 - アミノー 2 - フェニル酢酸を分離することを特徴とする、上配の DL- アミノフェニルアセトニトリルを L - 酒石酸で不整変換させるととによる一般式

(式中、R, R及びRは上配と同一の意味を有する。)

で示される光学的に活性を場合により置換された 2 - アミノ - 2 - フェニル酢酸の製造方法により解決された。

カルボニル化合物として、脂肪族アルデヒド、 芳香族アルデヒド、ジアルキルケトン、脂環族 ケトン、アリールアルキルケトン、ジアリール ケトンが挙げられる。 低級アルコールをメタノール/エタノール混合物の如く混合して用いても良く、又、芳香族 炭化水素、脂肪族炭化水素、塩素化炭化水素、 エーテル、エステルの如き溶媒で希釈して用い ても良い。

المقين

更に不整変換のためにアルカノール/ケトン混合物を用いるのが好ましい。アセトン又はメ チルエチルケトンの如き低級ケトンを単独で用 いても良い。

室はにおけるアルカノールを用いる変換反応は、アセトン、メチルエチルケトン又はアセトフエノンの如きケトンの存在により著るしく促進される。この場合にケトンの濃度は、1体積%~50体積%又はそれ以上に変化させることができるが、当モル貴のケトンを用いるのが好ましい。

所望の収率( DL-α-アミノニトリル誘導体 を落準にして理論値の50%以上)を得るため に、存媒使用量は、可能な限り少量に保たれる。 しかしながら、α-アミノニトリルへミタート

متۇرى ئەد

容はの種類(アルカノールであるかカルボニル化合物であるか)及び容潔混合物の組成(アルカノール/カルボニル化合物、アルカノール/不活性希釈剤、カルボニル化合物/不活性希釈剤、カルボニル化合物/不活性希釈剤)により異なるが、1モルの一般式ののDL-2-アミノー2-フェニルアセトニトリルの反応のため、 Q2-1 と、特に Q4-Q5 との上述の容楽又は容楽混合物を用いるのが良い。

ベンズアルデヒドヤアセトアルデヒド( これらはアルデヒドの中で最も低級なアルデヒドで ある。 )をアルカノール中に用いた場合には、 副生成物の形成が凝察されるが、これにより本 発明の方法の普遍性が制限されるものではない。 変換反応は、0~50℃で2~120時間か

けて行なわれるが、アルカンカルポン酸中の変

一般にL(+)- 類石酸は、有機溶球中で 2 0 で)で活動は、有機溶球れで 2 0 で 2 0 で 2 0 で 2 0 で 2 0 で 2 0 で 2 0 で 2 0 で 2 0 で 2 0 で 3 0 で 3 0 で 3 0 で 4 0 で 3 0 で 4 0 で 4 0 で 5

酒石酸は、当量又は化学量論費よりも少なく 用いられる。産換されたアミノニトリルも溶解 された形で添加される。

本発明の好ましい態様によれば、 DL- アミノニトリル・L - ヘイドログンタートレート塩は、メタノール中で調製され、次いで帯峡が蒸発除去される。 1 9 - 2 3°の比較光度 ( (a) D(LO))

を有するこの予備処理された塩を変換反応のため比較的に高級なアルカノール又はケトン中に加えると反応時間が短縮される。

本発明の密媒又は溶媒混合物中における変換反応においては、場合により置換されたD(+)
-2-アミノ-2-フェニルアセトニトリルー
L(+)-ヘイドロゲンタートレートが単一的に 生じ、これを致酸、特に20%塩酸で加水分解 することによりD(-)-フェニルグリシンが得 られる。

以下に実施例を挙げて本発明を詳説するが、 本発明はこれら実施例により限定されるもので はない。

### 実施例 1

5 0 ml メタノールに L (+) - 酒石酸を 1 5.0 g ( 0.1 モル ) 溶解して得た溶液に挽拌下 13.2 g ( 0.1 モル ) の固体の DL- 2 - アミノ - 2 - フェニルアセトニトリルを加えた。生じた懸腐液を 3 0 でで 8 時間提拌し、同様に更に 1 4 時間機拌しながら 3 0 でから約 2 0 でに冷却した。

最後に更に 2 時間かけ で 1 0 でに 冷却し、吸引 戸海し、 2 0 × メタノールで 洗浄した。 塩を約 5 0 でで 気楽しかと ころ 2 2 6 9 ( 0 0 8 モル )の D (+) - アミノフエニルアセトニトリル・ L (+) - ハイドログンタートレートが 得られた。 これは、 DL- アミノフエニルアセトニトリルを 基準にして 理論 値の 8 0 % の収 窓に 相当する。

メタノール 2 5 m 及び ジクロルエタン 2 0 m から成る 警 被混合物中に L (+) - 酒石酸を 150 g ( Q 1 モル ) 加えて得た 懸陶液に 1 2 2 g ( Q 1 モル ) の DL- アミノ・2 - フェニルアセトニトリルを良く機伴したがら加えた。 懸陶室 配で機伴した 後吸引 戸 過し、 2 5 m で の メタノール / ジクロルエタン ( 1/1 ) 混合物で 洗浄し、 塩を約50 でで 乾燥した。 D (+) - アミノフエニルアセトニトリル - L (+) - ハイドログンタートレートの収量は 2 3 8 g (Q0844

特別 \$54. 4.8729(6) モル)であり、これは DL- アミノフェニルアセ トニトリルを募単にしての収率が理論値の 844 %であることを示している。

1509(1モル)のL(+)- 酒石酸を 300 ピエタノールと90ピメチルエチルケトンから

成る容磁混合物中で機関させ、次いで1329(1モル)のDL-2-アミノ-2-フエニルアセトニトリルを加え、電磁で23時間機拌した。D-アミノニトリル-L-ハイドロゲンタートレート塩の機関がを吸引炉渦し、50型のエタノール/メチルエチルケトン(体後比 1/2)復合部でで洗浄し、50℃で乾燥した。2439(0862モル)のD(+)-アミノフエニルアセトニトリルの L-(+)-ハイドロゲンタートレートを得た。 DL-2-アミノ-2-フエニルアセトニトリルを確にしての収率は、環論値の862%であつた。

2 & 2 9 ( Q 1 モル ) の DL- アミノフェニルアセトニトリル・ D (+) - ハイドログンタートレート ( (a) D = + 1 9 9° (取 0))を 8 0 単の ローブロベノールに加えて得た誘嘴液を 1 2 0 時間 2 0 ℃で捜拌した。

D (+) - アミノフエニルアセトニトリルの b

- ハイドロゲンタートレート塩を2469 ( Q 8 7 2 モル)供た。 ラセミ 化アミノニトリル を基準にしての収塞は 8 7.2 % であつた。

40 × のメテルエチルケトンに80g( a05 モル)の DL-2-アミノ-2-( p-メトキシフエニル)-アセトニトリルを加えて得た溶液に撹拌下7.4g( a 0 5 モル) の b (+) - 酒石酸を加えた。 懸傷液を窒温で7.2時間慢拌した後結晶を分離し、5 m のメタノール/トルエン( 1/2 ) 混合溶媒で洗浄し、50℃で乾燥キシスニール)-アセトニトリル-L(+)-へまクートレートの収置は1465gであり、収率は理論値の95.1%であつた。

突縮例1-4により得られたD(+)-2-ア ミノ-2-フエニルアセトニトリル-L(+)- 1. od.

最後に50 dメタノールで洗浄したところ、 無色のC-フエニルグリシンが得られた。これ を50 Cで乾燥した。D(+)-2-アミノ-2 -フエニルアセトニトリル-D(+)-ハイドロ ゲンタートレートを基準にしてのD(-)-2-アミノ-2-フエニル酢 扱の収録は 4 L 2 g で あり、収率は847%であつた。

**融点:307℃。昇華点:310-312℃** 

特別 昭54· (2729.7) - 1 4 6 2° ( c = 2 ; HCl )

代理人 江 峪 光 好代理人 江 崎 光 史

-283-

## 

<u>ය</u>නු මගා || Weak Alter | | මහපෙම මැනුල් බැහ



INSIDE DELPHION PRODUCTS

Stap Tracking

No active trail

RESEARCH My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

Help

# The Delphion Integrated View: INPADOC Record

Get Now: V PDE | More choices...

Fools: Add to Work File: Create new Work File | ▼

ලි

View: Jump to: Top

Ŋ

Email this to a friend

FUENIRUSAKUSANNOSEIZOHOHOMETHOD OF MANUFACTURING OPTICALLACTIVELY JP54048729A2: KOGAKUTEKINIKATSUSEINABAAINYORICHIKANSARETA2 AMINO 2 **SUBSTITUTED 22AMINOPHENYL ACETATE** ®Title:

JP Japan **®** Country:

A2 Document Laid open to Public inspection! 🕏 Kind:

High Resolution

**UORUFUGANGU DANNENBERUKU**; HORUSUTO SHIYUMANTO; PInventor:

P Assignee:

RIEDEL DE HAEN AG News, Profiles, Stocks and More about this company.

1979-04-17 / 1978-08-29 Published / Filed:

JP1978000104478

Application

C07C 101/04; C07C 99/00; C07B 19/00; PIPC Code:

None PECLA Code: DE1977002738934 1977-08-Priority Number:

Get Now: Family Legal Status Report None **PINPADOC** Legal Status:

BE CH DE FR GB NL **8** Designated

Country:

PFamily:

 PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
æ	US4233456	1980-11-11	1978-08-28	1980-11-11 1978-08-28 Process for the manufacture of optically active, optionally substituted 2-amino-
L				

Z	RO0076186P	1981-08-17	-08-17 1978-08-26	PROCEDE POUR LA PREPARATION DES DERIVES OPTIQUE ACTIFS D'ACIDE 2-AMINO-2-PHENYLACETIQUE
Z	JP54048729A2 1979		.04-17 1978-08-29	KOGAKUTEKINIKATSUSEINABAAINYORICHIKANSARETA2 AMINO 2 FUENIRUSAKUSANNOSEIZOHOHO
区	IT7827076A0	1978-08-28	08-28 1978-08-28	PROCESSO PER LA PRODUZIONE DI ACIDO 2-AMMINO-2- FENILACETICO EVENTUALMENTE SOSTITUITO, OTTICAMENTE ATTIVO.
Z	IT1098395A	1985-09-07	-09-07 1978-08-28	PROCESSO PER LA PRODUZIONE DI ACIDO 2-AMMINO-2- FENILACETICO EVENTUALMENTE SOSTITUITO, OTTICAMENTE ATTIVO
Z	ES0472821A1	1979-10-01	1978-08-24	-10-01 1978-08-24 PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ACIDO 2-AMINO-2-FENILACETICO OP- TICAMENTE ACTIVO, EVENTUALMENTE SUSTITUIDO
<b>8</b>	EP0001060B1	1982-10-06	-10-06 1978-08-17	Process for preparing optically active unsubstituted or substituted 2-amino-2-phenyl-acetic acids
<b>E</b>	EP0001060A1	1979-03-21	-03-21 1978-08-17	Process for preparing optically active unsubstituted or substituted 2-amino-2-phenyl-acetic acids
Z	DE2862056C0	1982-11-11	11-11 1978-08-17	PROCESS FOR PREPARING OPTICALLY ACTIVE UNSUBSTITUTED OR SUBSTITUTED 2-AMINO-2-PHENYL-ACETIC ACIDS
Z	BG0034033A3	1983-06-15	-06-15 1978-08-25	A METHOD OF OBTAINING OPTICALLY ACTIVE, AT A GIVEN TIME SUBSTITUTED 2- AMINO- 2- PHENYL ACETIC ACID
Z	AT0623478A	1981-03-15	-03-15 1978-08-28	VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH AKTIVEN, GEGEBENENFALLS SUBSTITUIERTEN 2-AMINO-2-PHENYL- ESSIGSAEUREN
Z	AT0364350B	1981-10-12	1978-08-28	VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH AKTIVEN, -10-12 1978-08-28 GEGEBENENFALLS SUBSTITUIERTEN 2-AMINO-2-PHENYLESSIGSAEUREN
1,	12 family members shown above	shown abo	ve	

**P**Other Abstract

CHEMABS 091(19)158097A

Info:







Nominate this for the Gallery...



Powered by Verity

Copyright @ 1997-2004 The Thomson Corporation

Subscriptions | Web Seminars | Privacy | Terms & Conditions | Site Map | Contact Us | Help